

# Czy można przewidzieć manifestację kliniczną restenozy?

dr hab. n. med. Leszek Bryniarski

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków



Wprowadzenie stentów metalowych (BMS) do praktyki klinicznej było punktem zwrotnym w kardiologii inwazyjnej. Pozwoliło zwiększyć odsetek skutecznych zabiegów przezskórnej interwencji wieńcowej oraz istotnie zmniejszyć częstość restenozy, w porównaniu z angioplastyką balonową, dzięki ograniczeniu zjawisk elastycznego odbicia i negatywnego remodelingu. Kolejny kamień milowy to stenty

uwalniające leki (DES), które redukując proliferację neointymy, spowodowały zmniejszenie konieczności ponownych interwencji o 50–80% w porównaniu z BMS, niestety nie eliminując całkowicie restenozy [1]. Ale nie u każdego chorego powinno się lub można wszczepić DES. W Polsce w 2008 roku według danych SISN implantowano 104 582 stenty wieńcowe, z czego 17 294 (16,5%) stanowiły DES. W 2009 roku spośród 87 501 zabiegów z wszczepieniem stentu w 21 342 implantowano DES (24,4%). Dlatego też restenoza w stencie (ISR) i jej następstwa kliniczne nadal pozostają istotnym problemem.

Do niedawna dominował pogląd, że powolny proces restenozy, związany głównie z proliferacją neointymy, powinien manifestować się klinicznie objawami stabilnej duszności bolesnej, w przeciwieństwie do zakrzepicy w stencie. W ostatniej dekadzie wykazano, że te logiczne przewidywania nie sprawdzają się w praktyce klinicznej. W wielu analizach restenoza w stencie metalowym przejawiała się jako ostry zespół wieńcowy (OZW). Trudne do wytłumaczenia, być może wynikające z doboru analizowanych grup, są różnice w opisywanej częstości takiej manifestacji: od 20% w prezentowanej w tym roku analizie duńskiej obejmującej 12 374 chorych (3516 z DES i 8858 z BMS), do nawet 79,9% w pracy z ośrodka waszyngtońskiego [2, 3]. W retrospektywnej analizie danych z ośrodka lubelskiego, przedstawionej przez Drożdża i wsp. [4], ISR w stencie metalowym w 43,3% przypadków przejawiała się jako OZW, z czego w 13,7% stwierdzano dodatnie markery martwicy mięśnia sercowego. Podkreśla się problem nie tylko manifestacji klinicznej, ale także wyników leczenia, które w tej grupie chorych są zdecydowanie gorsze. Śmiertelność roczną pacjentów z ISR po ponow-

nej interwencji ocenia się nawet na 5,7% w porównaniu z 2% w populacji ogólnej [3]. W prezentowanej analizie śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 1,1%, ale łączna częstość zawałów serca i zgonów była wyższa w grupie chorych z OZW (6,9% v. 1,6%) [4].

Restenoza jest procesem złożonym, a klasyczne czynniki ryzyka jej wystąpienia w BMS już dawno zdefiniowano. Zależą one między innymi od budowy stentu, techniki implantacji, liczby stentów, długości zwężenia i stentu, średnicy naczynia, stopnia złożoności zmian oraz współwystępowania takich chorób, jak cukrzyca czy niewydolność nerek [5]. Pomocą w wyjaśnieniu mechanizmu, zapobieganiu i przewidywaniu wystąpienia zjawiska restenozy jest wewnątrzwieńcowe badanie ultrasonograficzne (IVUS), ale nie może być zastosowane w każdym zabiegu. Wyniki badań z użyciem IVUS dostarczają nadal niezwykle interesujących informacji. Niedawno wykazano, że wielkość blaszki miażdżycowej w obrębie brzegu zaimplantowanego stentu wskazuje na zwiększone ryzyko restenozy, zarówno w przypadku stentów metalowych, jak i uwalniających leki [6].

Szybki postęp w dziedzinie stosowanych leków i sprzętu limituje użyteczność wyników uzyskanych z wieloletnich obserwacji. W dobie stentów uwalniających leki zjawisko restenozy zostało znacznie ograniczone. Ponadto implantacja stentu uwalniającego lek do stentu metalowego pozostaje szeroko rozpowszechnioną praktyką leczenia ISR z dobrym wynikiem odległym, a coraz częściej próbuje się wdrażać nowe technologie, takie jak stosowanie balonów elutujących leki [7]. W komentowanej pracy tylko u niespełna 30% chorych implantowano DES ze względu na czas analizy obejmujący także okres przed ich wprowadzeniem. Przy rosnącej obecnie częstości implantacji DES należy jednak pamiętać, że wystąpienie restenozy w DES również może manifestować się jako OZW, podobnie jak zakrzepica [3]. Wystąpienie któregoś z wymienionych zjawisk wiąże się z dużą częstością poważnych incydentów sercowych sięgającą 42,9% w 12-miesięcznej obserwacji po incydencie [8]. Natomiast wybór najlepszej terapii dla pacjentów z nawrotem ISR w miejscu uprzednio leczonym implantacją DES pozostaje pytaniem otwartym.

Nasza wiedza na temat procesów przebiegających w obrębie stentów jest coraz większa. Niedawno wykazano

zjawisko progresji choroby z pęknięciami neointymy w obrębie stentu metalowego [9]. Być może, za część manifestacji ISR jako OZW odpowiada późna zakrzepica spowodowana albo pęknięciem blaszki miażdżycowej tworzącej się na podłożu neointymy, albo niepełna epitelializacja stentu [10].

W omawianej pracy OZW jako kliniczna manifestacja ISR występował częściej u chorych młodszych i po przebytym zawale serca czy udarze mózgu oraz jeśli wyjściową angioplastykę wykonywano z powodu OZW [4]. W dotychczasowych publikacjach wymienia się również, co szczegółowo omówili Drozd i wsp. [4], inne czynniki mogące wpływać na manifestację kliniczną restenozy jako OZW. Część z nich jest także powszechnie uznanymi czynnikami zwiększającymi ryzyko restenozy. Doniesienia o większej częstości manifestacji ISR jako OZW przypominają o konieczności ścisłej kontroli chorych po zabiegach rewaskularyzacji, szczególnie wykonanych wyjściowo z powodu OZW. Przedstawione wyniki są cennym kolejnym dowodem na konieczność zmiany sposobu myślenia o chorych z nawrotem zwężenia. Wiele pytań pozostaje nadal otwartych, na przykład czy nowe leki przeciwplatekcyjne mogą zmienić obraz kliniczny tego zjawiska.

Próba odpowiedzi na pytanie zadane w tytule komentarza na obecnym etapie wiedzy niestety jest niemożliwa. Miejmy nadzieję, że rozwój nowych technologii, w tym stentów bioabsorbowalnych, spowoduje, że poszukiwanie tej odpowiedzi przestanie być konieczne [11].

### Piśmiennictwo

1. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937–948.
2. Thayssen P, Jensen LO, Kaltoft A et al. Clinical presentation of in-stent restenosis and angiographic confirmed stent thrombosis in patients treated with bare metal or drug-eluting stents. From Western Denmark Heart Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: A195.E1832doi:10.1016/S0735-1097(10)61833-5.
3. De Labriolle A, Bonello L, Lemesle G et al. Clinical presentation and outcome of patients hospitalized for symptomatic in-stent restenosis treated by percutaneous coronary intervention: comparison between drug-eluting stents and bare-metal stents. *Arch Cardiovasc Dis*, 2009; 102: 209–217.
4. Drozd J, Wójcik J, Małek R, Korona B, Zapolski T, Wysokiński A. Acute coronary syndrome — a frequent clinical manifestation of bare metal in-stent restenosis. *Kardiologia Polska*, 2010; 68: 637–645.
5. Lee SG, Lee CW, Hong MK et al. Predictors of diffuse-type in-stent restenosis after coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv*, 1999; 47: 406–409.
6. Liu J, Maehara A, Mintz GS et al. An integrated TAXUS IV, V, and VI intravascular ultrasound analysis of the predictors of edge restenosis after bare metal or paclitaxel-eluting stents. *Am J Cardiol*, 2009; 103: 501–506.
7. Liistro F, Fineschi M, Grotti S et al. Long-term effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis results of the TRUE (Tuscany Registry of sirolimus for unselected in-stent restenosis) registry at 4 years. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 613–616.
8. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S et al. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 181–184.
9. Lee CW, Kang S-J, Park D-W et al. Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1936–1942.
10. Fineschi M, Carrera A, Gori T. Atheromatous degeneration of the neointima in a bare metal stent: intravascular ultrasound evidence. *J Cardiovasc Med*, 2009; 10: 572–572.
11. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*, 2009; 373: 897–910.